

Comunicación Breve

Síndrome hemofagocítico asociado a infección aguda por virus de Epstein Barr

Dres. ALICIA I. PEROTTI*, MARIO KARAKACHOFF*, ANA MARIA RE* y MARIA E. PACITTI*

RESUMEN

El síndrome hemofagocítico es un desorden del sistema fagocítico-mononuclear caracterizado por una proliferación histiocítica generalizada y benigna, con hemofagocitosis. El presente informe representa un caso de síndrome hemofagocítico asociado a virus de Epstein Barr (VEB) en un paciente previamente sano.

Palabras clave: virus Epstein Barr, síndrome hemofagocítico.

SUMMARY

Hemophagocytic syndrome is a reactive disorder of the mononuclear phagocytic system, characterized by a benign generalized histiocytic proliferation, with hemophagocytosis. The present report presents a case of Epstein Barr Virus (VEB)-associated hemophagocytic syndrome in a previously healthy individual.

Key words: VEB, hemophagocytic syndrome.

Arch.argent.pediatr 2000; 98(1): 44

INTRODUCCION

El síndrome hemofagocítico se caracteriza por un comienzo agudo con fiebre, severos síntomas constitucionales, hepatoesplenomegalia, alteración en la función hepática, pancitopenia y coagulopatía. Desde el punto de vista histológico, existe una infiltración linfocitaria benigna multiorgánica, con fenómenos de hemofagocitosis.¹⁻³

Este síndrome puede ser hereditario, constituyendo lo que se denomina linfocitosis eritrofagocítica familiar,³⁻¹⁰ o bien ser secundario a infecciones virales (principalmente por virus de Epstein Barr⁶ o CMV), bacterianas, micóticas y parasitarias (ver *Tabla 1*).^{2,4-6}

Puede presentarse tanto en pacientes sanos como en inmunodeprimidos (enfermedades autoinmunes como enfermedad de Still y LES, enfermedades malignas, inmunodeficiencias primarias o secundarias, pacientes con HIV o trasplantados).³

En algunas ocasiones no se ha podido identificar una enfermedad subyacente o factor desencadenante, refiriéndolos como casos esporádicos.

Los mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos, pero el desarrollo de este síndrome se debe posiblemente a un desorden inmunológico que resulta en una activación descontrolada de los linfocitos T, condicionando un estado de hipercitoquinemia y, de esta manera, una activación exage-

rada de los macrófagos. De allí que también se lo llame enfermedad por citokinas o síndrome de activación macrofágica.^{1,6-8}

No existe una edad de mayor prevalencia para este síndrome, y se ha observado más frecuentemente en el sexo masculino. Nuestro objetivo es comunicar un caso de síndrome hemofagocítico asociado a infección aguda por virus de Epstein Barr en un niño previamente sano, resaltar la importancia de su diagnóstico precoz y las graves alteraciones que produce esta enfermedad, las que son responsables de una alta mortalidad, pudiendo ser reversibles si se inicia el tratamiento temprano.

HISTORIA CLINICA

El paciente es un niño de 4 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares patológicos y sin antecedentes de tóxicos que consultó en nuestro hospital por presentar un cuadro de 5 días de evolución de fiebre (39-40°C), vómitos aislados, debilidad marcada y palidez, agregando el día del ingreso un episodio de epistaxis.

Ingresó con regular estado general, lúcido, con palidez cutáneomucosa marcada, fiebre de 39°C, poliadenopatías (laterocervicales, occipitales, axilares e inguinales), hepatoesplenomegalia y una frecuencia cardíaca de 120 por minuto con un soplo sistólico 3/6 audible con igual intensidad en todos los focos.

En el laboratorio de ingreso presentó: GB 5.700 (Nc 10%-Ns 55%-E 0%-B 0%-L 28%-M 5%-I 2%); Hb 11,6 g%; Hto 34%; plaquetas 72.000; GTP 41

* Servicio de Clínica. Hospital de Niños R. Gutiérrez de Santa Fe.

Correspondencia: Alicia I. Perotti. Obispo Gelabert N° 2923. (3000) Santa Fe. Argentina.

U/l; GOT 218 U/l; bil. total 7,8 mg/l; bil. dir. 4,2 mg/l; tiempo de protrombina 20 seg.

El paciente recibió vitamina k, se policultivó, se solicitó serología viral y se medicó con ceftriaxona. Al segundo día de internación, el niño persistía con regular a mal aspecto general, con fiebre intermitente y sin mejoría clínica, presentando las siguientes modificaciones del laboratorio: GB 5.000 (Nc 14%-Ns 16%-L 52%-M 6%-I 6%); plaquetas 56.000; Hb 8,9 g%; Hto. 23,9%; GTP 72 U/l; GOT 275 U/l, tpo. de protromb. 21 seg; KPTT 60 segundos; triglicéridos 2,5 g/l.

El extendido de sangre periférica informó la presencia de células de Downey.

Se recibieron los resultados de los cultivos y la serología para hepatitis A, B, C y para CMV que fueron negativos, mientras que la Ig M anti-cápside del virus de Epstein Barr (VEB) fue positiva al igual que el monotest, lo que confirmaba la infección aguda por VEB.

Al octavo día de internación, por no presentar el paciente mejoría clínica ni de laboratorio, se decidió realizar una punción de médula ósea cuyo resultado informó: celularidad global disminuida, ausencia de atípías, presencia de histiocitos con hemofagocitosis (eritrocitosis y leucocitosis) en

escasos elementos, ausencia de Fe.

Por el cuadro clínico, los datos de laboratorio y el resultado de la médula ósea se interpretó el cuadro como un síndrome de activación macrofágica o síndrome hemofagocítico asociado a infección aguda por virus de Epstein Barr.

El niño fue derivado a un Servicio de Oncohematología Infantil donde se repitieron los estudios confirmándose el diagnóstico; recibió transfusiones de sangre y tratamiento con glucocorticoides con buena respuesta clínica y de laboratorio. Fue dado de alta a los 45 días de internación para completar tratamiento ambulatorio con corticoides durante 2 meses más. Actualmente, a 4 meses de haber suspendido el tratamiento, el niño se encuentra asintomático y con total normalización de las pruebas de laboratorio.

DISCUSION

El síndrome hemofagocítico o síndrome de activación macrofágica se caracteriza por una proliferación histiocítica benigna generalizada con hemofagocitosis en bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado, etc.^{1,6}

Se cree que es el resultado de un desequilibrio inmunológico generado por una hiperreactividad de los linfocitos T que condiciona un estado de hipercitoquinemia que lleva a una activación exagerada de los macrófagos.^{1,6-8}

Existe una forma primaria o familiar^{9,10} que es más frecuente en menores de 2 años, no tiene preferencia de sexo, es de carácter autosómico recesivo y el 49% de los casos tiene antecedentes familiares.

TABLA 1 Infecciones asociadas a síndrome hemofagocítico⁶	
Virus	Virus de Epstein Barr ¹² CMV Virus del herpes simple Virus de la varicela zóster Adenovirus Parvovirus B 19 Virus de la hepatitis A y C ^{11,15}
Bacterias	Gramnegativos entéricos <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Brucella abortus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Babesia microti</i>
Hongos	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Candida albicans</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>
Micobacterias	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. leprae</i>
Rickettsias	<i>Coxiella burnetii</i>
Parásitos	<i>Leishmania donovani</i>

TABLA 2 Criterios diagnósticos para linfocitosis hemofagocítica^{6,13,14}
--

Fiebre mayor a 38,5°C durante 7 días o más

Esplenomegalia mayor a 3 cm

+

Dos de las siguientes anormalidades hematológicas:

- Anemia con Hb menor a 9 g%
- Trombocitopenia menor a 100.000
- Neutropenia menor a 1.000

+

Una de las siguientes anormalidades:

- Hipertrigliceridemia > 2 g/l
- Hipofibrinogenemia < 150 mg/dl

+

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios, sin evidencia de hiperplasia o neoplasia maligna.

Nota: La linfocitosis hemofagocítica familiar exige todos los criterios arriba mencionados más historia familiar positiva.

La consanguinidad de los padres es un criterio sugestivo.^{6,14}

Las formas secundarias pueden presentarse en pacientes sanos o bien con enfermedades subyacentes, son más frecuentes en varones, no tiene predilección de edad, pero se han visto más frecuentemente en mayores de 2 años y se reconocen factores desencadenantes, como las infecciones.

El síndrome hemofagocítico asociado a infecciones se caracteriza por presentarse al inicio o durante la evolución de una enfermedad infecciosa documentada. Probablemente la infección, en la mayoría de los casos viral, actúe como factor desencadenante.⁶⁻¹¹

Nuestro paciente pertenece al grupo de los síndromes hemofagocíticos asociados a infección viral, en este caso al virus de Epstein Barr. Dentro de los agentes virales responsables del desarrollo de este síndrome, el virus de Epstein Barr ha sido uno de los más vinculados.^{2,3,6,12}

La clínica y las anormalidades hematológicas en nuestro paciente fueron iguales a las referidas en la literatura y él reunía criterios clínicos y de laboratorio que confirmaban el diagnóstico (ver *Tabla 2*).⁶

El estudio de médula ósea, donde se observaban fenómenos de hemofagocitosis junto con los hallazgos clínicos y de laboratorio, estableció el diagnóstico en nuestro paciente.

Es importante destacar que la ausencia de fenómenos hemofagocíticos en médula ósea no descarta el diagnóstico y, en casos en que exista una fuerte sospecha clínica, debe buscarse la hemofagocitosis en otros sitios como: ganglios linfáticos, bazo, hígado.⁶

Nuestro paciente fue derivado a un Servicio de Oncohematología donde se confirmó el diagnóstico y se inició tratamiento de sostén y terapia con corticoides a dosis altas con el fin de frenar la hiperactividad linfocitaria.

Debido a la buena respuesta inicial a este tratamiento, no recibió otra medicación inmunosupresora. Esta patología se asocia a una altísima mortalidad. Probablemente estos cuadros no sean diagnosticados en su frecuencia real, ya que se confunden con cuadros de sepsis graves y muchos pacientes mueren sin haberse llegado al diagnóstico.¹¹⁻¹³

El tratamiento del síndrome hemofagocítico asociado a infecciones es fundamentalmente sintomático. En algunos casos, cuando la etiología infecciosa lo permite, se puede agregar tratamiento antiviral específico. Si así no se controla el cuadro, se puede agregar tratamiento inmunosupresor y, en algunos casos, puede requerirse el uso de citostáticos.¹⁶

En síntesis: ante un paciente que presente un cuadro de comienzo agudo con las características clínicas y de laboratorio ya mencionadas: fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y coagulopatía, debemos tener en cuenta el síndrome hemofagocítico, ya que su diagnóstico y tratamiento temprano podrían cambiar el pronóstico y, como en nuestro paciente, mejorar la sobrevida.⁶ ■

BIBLIOGRAFIA

- Shinsaku I, Shigryoshi H, Shinjiro T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130 3: 352-357.
- Wilson E, Malluh A, Stagno S, William M. Crit. Fatal Epstein Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1981; 98: 260-262.
- Stephan JL; Galambrun C. Lymphohistiocytic activation syndrome associated with Epstein Barr Virus. *Pathol Biol Paris* 1997; 45 2: 131-136.
- Reiner AP, Spivak JL. Hematophagocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 1988; 67: 369-386.
- Goldberg J, Drut R. Síndrome hemofagocítico asociado a virosis en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 1986; 42: 404-410.
- Sullivan J, Woda B. Lymphohistiocytic disorders. *Oncology*. En: Nathan D, Osby F (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1359-76.
- Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18 4: 340-345.
- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a lethal disorder of immune regulation. *J Pediatr* 1997; 130 3: 337-8.
- Fahrquhar JW, Claireaux AF. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519-525.
- Caballes RL, Caballes Ponce MG, Kim DU. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pathology* 1997; 29 1: 92-5.
- Fernández MC, Oleastro M, Bes D. Hepatitis A y síndrome de activación macrófaga. *Med Inf* 1998; V 1: 30-32.
- Kim IS, Park CK, Lee YY, Ahn MJ, Lee WS. Epstein Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 1997; 12: 447-451.
- Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry. *Leukemia* 1996; 10 2: 197-203.
- Echezarreta G, Pereyra de Dávila MTG. Fiebre, pancitopenia y esplenomegalia. *Med Inf* 1997; IV 2: 103-108.
- Wu CS, Chang KY, Dunn P et al. Acute hepatitis A with coexistent hepatitis C virus infection presented as virus-associated hemophagocytic syndrome: a case report. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1002-1005.
- Stephan JL, Donadieu J, Blanche S et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with anti-thymocyte globulins, steroids and cyclosporin A. *Blood* 1993; 82: 2319-2323.